

Retatrutida como estratégia terapêutica emergente no tratamento da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2

Retatrutide as an emerging therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus

Gabriel Reis de Oliveira¹
Samara Rios Sancho Gonçalves²
Lucas Reis de Oliveira³
Mary Miranda Cairo Guimarães⁴
Larissa Borges Nobre⁵
Luciano de Oliveira Souza Tourinho⁶

Resumo

Consideradas epidemias gêmeas de alta prevalência, a obesidade e o Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) se destacam como constituintes relevantes da morbimortalidade relacionada às Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), representando desafios importantes para a saúde pública. A estreita relação entre ambas condições tornam-as interdependentes, uma vez que o mecanismo fisiopatológico da obesidade predispõe o indivíduo ao desenvolvimento de DM2, configurando-se como o principal fator de risco. Devido à complexidade dessas doenças, que englobam fatores modificáveis e não modificáveis, torna-se imperativa a necessidade de intervenções farmacológicas que, além de contemplar o controle glicêmico, atuem também na redução do peso corporal, com a finalidade de obter melhorias em relação aos parâmetros cardiometabólicos. A retatrutida é um agonista triplo dos receptores GIP, GLP-1 e glucagon, proposto para atuar simultaneamente sobre saciedade, secreção insulínica, glicose-dependente, metabolismo adiposo e mobilização energética. Este artigo tem como

¹ Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna - Itabuna - Bahia - Brasil.

² Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna - Itabuna - Bahia - Brasil.

³ Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna - Itabuna - Bahia - Brasil.

⁴ Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna - Itabuna - Bahia - Brasil.

⁵ Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna - Itabuna - Bahia - Brasil.

⁶ Orientador: Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna - Itabuna - Bahia - Brasil.

objetivo analisar criticamente a eficácia, a segurança, e a aplicabilidade clínica da retatrutida em adultos com obesidade e/ou DM2. Trata-se de revisão integrativa/narrativa, estruturada a partir da estratégia PICO/T, com síntese exploratória de medidas de efeito extraídas de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises publicadas entre 2021 e 2026. Os temas centrais selecionados foram: racional fisiopatológico, mecanismo de ação, eficácia ponderal e glicêmica, segurança, comparadores incretínicos, lacunas metodológicas e aplicabilidade brasileira. As evidências diretas indicam perda ponderal expressiva e redução de HbA1c, especialmente com doses mais altas, mas ainda derivam predominantemente de estudos fase 1b/2. Conclui-se que a retatrutida é uma terapia investigacional promissora, ainda que sua posição clínica dependerá de ensaios fase 3, segurança de longo prazo, custo-efetividade e acesso equitativo.

Palavras-chave: Retatrutida; Obesidade; Diabetes mellitus tipo 2; Agonistas incretínicos; Medicina baseada em evidências.

Abstract

Considered twin epidemics of high prevalence, obesity and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) stand out as relevant contributors to morbidity and mortality related to Noncommunicable Chronic Diseases (NCDs), representing major challenges for public health. The close relationship between these two conditions makes them interdependent, since the pathophysiological mechanisms of obesity predispose individuals to the development of T2DM, making obesity its main risk factor. Given the complexity of these diseases, which involve both modifiable and non-modifiable factors, pharmacological interventions that go beyond glycemic control and also promote body weight reduction are increasingly necessary, aiming to improve cardiometabolic parameters. Retatrutide is a triple agonist of the GIP, GLP-1, and glucagon receptors, proposed to act simultaneously on satiety, glucose-dependent insulin secretion, adipose metabolism, and energy mobilization. This article aims to critically analyze the efficacy, safety, and clinical applicability of retatrutide in adults with obesity and/or T2DM. This is an integrative/narrative review, structured according to the PICO/T strategy, with an exploratory synthesis of effect measures extracted from clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses published between 2021 and 2026. The central themes selected were: pathophysiological rationale, mechanism of action, weight-loss and glycemic efficacy, safety, incretin-based comparators, methodological gaps, and applicability to the Brazilian context. Direct evidence indicates substantial weight loss and HbA1c reduction,

especially with higher doses, although these findings still derive predominantly from phase 1b/2 studies. It is concluded that retatrutide is a promising investigational therapy, although its clinical position will depend on phase 3 trials, long-term safety data, cost-effectiveness analyses, and equitable access.

Keywords: Retatrutide; Obesity; Type 2 diabetes mellitus; Incretin agonists; Evidence-based medicine.

1 Introdução

A obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituem condições crônicas intimamente relacionadas, com elevada relevância clínica e epidemiológica. Embora sejam diagnósticos distintos, a obesidade representa um importante fator de risco para o desenvolvimento e o agravamento do DM2, associação sustentada por dados epidemiológicos e clínicos consistentes. Estimativas globais da Organização Mundial da Saúde (2025) indicam que 43% dos adultos apresentam excesso de peso e 16% vivem com obesidade. No Brasil, dados do Vigitel (2023) identificaram excesso de peso em 61,4% dos adultos das capitais e do Distrito Federal, obesidade em 24,3% e diagnóstico médico autorreferido de DM2 em 10,2%. Esses achados reforçam a magnitude do problema e evidenciam a sobreposição entre excesso de peso, obesidade e alterações metabólicas associadas ao DM2.

Do ponto de vista fisiopatológico, obesidade e DM2 compartilham mecanismos centrais, como adiposidade visceral, resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau e deposição ectópica de gordura. Além disso, ambas as condições estão relacionadas a determinantes sociais e comportamentais comuns, incluindo sedentarismo, alimentação de alta densidade energética e desigualdade no acesso ao cuidado contínuo. Nesse contexto, a expressão “doenças gêmeas” destaca a forte interdependência entre obesidade e DM2, reforçando a necessidade de uma abordagem terapêutica integrada. Essa estratégia deve ir além do controle glicêmico, contemplando também a redução ponderal, a melhora do perfil cardiometabólico e a prevenção de complicações associadas. Em suma, a magnitude epidemiológica justifica tratar obesidade e DM2 como um eixo comum de morbimortalidade, e não como diagnósticos isolados, justificando a formulação de terapias que atuam simultaneamente sobre peso, glicemia e risco cardiometabólico respondem a uma necessidade clínica e de saúde pública.

O avanço dos fármacos incretinomiméticos modificou a terapêutica do DM2 e da obesidade. O agonismo do receptor de GLP-1 demonstrou que a modulação do eixo intestino-cérebro poderia produzir redução de apetite, retardo do esvaziamento gástrico,

melhora da secreção insulínica dependente de glicose e perda ponderal clinicamente relevante. Posteriormente, a tirzepatida ampliou esse conceito por meio do agonismo duplo GIP/GLP-1, com efeitos expressivos sobre HbA1c e peso corporal em diferentes programas clínicos (Davies, 2021; Frías, 2021; Jastreboff, 2022).

Nesse cenário, a retatrutida surge como molécula de interesse por combinar agonismo dos receptores de GIP, GLP-1 e glucagon. A hipótese farmacológica é que a associação desses três eixos possa integrar redução da ingestão alimentar, melhora da secreção insulínica, mobilização lipídica, aumento potencial do gasto energético e redução de adiposidade visceral e hepática. Essa proposta explica a atenção crescente dada à molécula, especialmente diante dos resultados iniciais em adultos com obesidade e/ou DM2 (Coskun, 2022; Urva, 2022; Rosenstock, 2023a; Jastreboff, 2023).

A interpretação desses achados, entretanto, requer prudência. A retatrutida ainda deve ser apresentada como terapia investigacional, pois os dados diretos se concentram em estudos fase 1b, fase 2 e subestudos derivados. Além disso, as revisões sistemáticas e meta-análises disponíveis frequentemente reutilizam os mesmos ensaios clínicos primários, de modo que não podem ser somadas como se representassem novas amostras independentes. A avaliação crítica precisa separar evidência direta, síntese secundária, comparação indireta e plausibilidade mecanística.

Diante disso, este artigo tem como objetivo analisar criticamente a eficácia, a segurança, a qualidade metodológica e a aplicabilidade clínica da retatrutida no manejo da obesidade e do DM2. A pergunta orientadora é: em adultos com obesidade e/ou DM2, a retatrutida apresenta eficácia clinicamente relevante e segurança aceitável quando comparada a placebo e, de modo indireto, a outros agonistas incretínicos?

2 Revisão da literatura

2.1 Obesidade e diabetes mellitus tipo 2 como eixo fisiopatológico integrado

A adiposidade visceral ocupa posição central na associação entre obesidade e DM2. O aumento do fluxo de ácidos graxos livres para fígado e músculo contribui para resistência à insulina, disfunção mitocondrial, inflamação e lipotoxicidade. Em resposta, as células beta pancreáticas aumentam a secreção de insulina; com o tempo, predisposição genética, glucotoxicidade e lipotoxicidade favorecem falência beta-pancreática relativa, hiperglicemia crônica e progressão do DM2. Esse modelo explica por que intervenções voltadas apenas para

glicemia podem ser insuficientes quando não enfrentam excesso de adiposidade, esteatose hepática e risco cardiovascular.

A redução ponderal clinicamente significativa melhora sensibilidade à insulina, pressão arterial, triglicerídeos, esteatose hepática, apneia obstrutiva do sono e funcionalidade. Em pessoas com DM2, perdas de peso mais expressivas podem reduzir a necessidade de múltiplos fármacos e aproximar alguns pacientes de remissão metabólica, embora a durabilidade dependa de manutenção terapêutica e mudanças sustentáveis no ambiente de vida. Portanto, a terapêutica contemporânea busca fármacos capazes de interferir em múltiplos componentes do fenótipo cardiometabólico.

2.2 Evolução dos agonistas incretínicos e racional da retatrutida

O eixo enteroinsular passou a ocupar papel estratégico após a consolidação dos agonistas do receptor de GLP-1. A semaglutida 2,4 mg demonstrou perda de peso e melhora glicêmica em adultos com sobrepeso ou obesidade e DM2 no STEP 2 (Davies et al., 2021). A tirzepatida, por sua vez, consolidou a hipótese de que o agonismo duplo GIP/GLP-1 poderia ampliar a resposta metabólica, com superioridade sobre semaglutida 1 mg em adultos com DM2 no SURPASS-2 e perda ponderal robusta no SURMOUNT-1 e no SURMOUNT-2 (Frías, 2021; Jastreboff, 2022; Garvey, 2023).

A retatrutida acrescenta o receptor de glucagon a esse cenário. O GLP-1 contribui para saciedade, secreção insulínica glicose-dependente e retardo do esvaziamento gástrico; o GIP pode ampliar a resposta insulínica e modular metabolismo adiposo; e o glucagon pode favorecer mobilização lipídica e gasto energético. O desafio é equilibrar potenciais efeitos glicêmicos e cardiovasculares do componente glucagon com os efeitos incretínicos. A hipótese terapêutica é que o agonismo combinado de GLP-1 e GIP compense riscos metabólicos do glucagon isolado, enquanto o componente glucagon contribui para maior perda de gordura, inclusive hepática (Coskun, 2022; Gogineni, 2024; Katski, 2025).

Além dos efeitos periféricos, a retatrutida também se relaciona ao eixo intestino-cérebro. Estudos sobre esvaziamento gástrico e comportamento alimentar indicam que a perda ponderal pode envolver menor fome, maior saciedade, redução do impulso para comer e mudança em atitudes alimentares. Contudo, esses desfechos são secundários e devem ser interpretados como apoio mecanístico, não como prova isolada de eficácia clínica (O'Farrel, 2023; Kanu, 2025).

3 Metodologia

Trata-se de revisão integrativa/narrativa da literatura, com síntese quantitativa exploratória de dados agregados publicados. A denominação “exploratória” foi mantida por rigor metodológico, pois o trabalho utiliza medidas de efeito extraídas de estudos publicados. A redação foi orientada pelos princípios de transparência do PRISMA 2020, especialmente na explicitação de pergunta, elegibilidade, fontes, seleção, extração e síntese (Mendes, 2008; Page, 2021a; op. cit., 2021b).

Tabela 1 - Estratégia PICO/T utilizada na síntese do artigo

Elemento	Aplicação
População	Adultos com obesidade, sobrepeso com comorbidades e/ou DM2.
Intervenção	Retatrutida, agonista triplo dos receptores GIP, GLP-1 e glucagon, por via subcutânea semanal.
Comparação	Placebo, dulaglutida, semaglutida, tirzepatida e outros agonistas incretínicos.
Desfechos	Peso corporal, perda percentual de peso, IMC, HbA1c, glicemia de jejum, circunferência abdominal, composição corporal, gordura hepática, lipídios, pressão arterial, eventos adversos e descontinuação.
Tempo	Publicações entre 2021 e 2026.

Fonte: elaborado pelo autor.

O recorte temporal considerado foi 2021 a 2026, por corresponder ao período de desenvolvimento clínico recente da retatrutida e de consolidação dos principais comparadores incretínicos. Foram priorizados ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises e meta-análises em rede. Revisões narrativas e artigos mecanísticos foram utilizados apenas para contextualização fisiopatológica, histórica e farmacológica. Foram excluídos editoriais, cartas, comentários e materiais sem dados extraíveis para os desfechos centrais.

A estratégia conceitual inclui descritores e termos livres relacionados a retatrutida, obesidade, DM2, GLP-1, GIP, glucagon, perda de peso, controle glicêmico, segurança e eventos adversos. As bases e fontes incluíram PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Central, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov e busca manual em referências dos estudos principais. A seleção final foi organizada por aderência à pergunta, hierarquia de evidência e risco de duplicidade analítica.

O controle de duplicidade foi essencial. Ensaios primários com retatrutida foram tratados como núcleo direto da síntese; sub estudos derivados foram usados apenas para desfechos específicos, como composição corporal, apetite ou gordura hepática; revisões sistemáticas e meta-análises foram interpretadas como sínteses secundárias, sem serem

somadas novamente como novas amostras. Comparadores como semaglutida e tirzepatida foram usados para contextualização, sem transferência indevida de efeito para a retratrida.

Para desfechos contínuos, consideraram-se diferença média, diferença em pontos percentuais, perda percentual de peso e tamanho de efeito padronizado. Para desfechos dicotômicos, foram considerados risco relativo, odds ratio, diferença absoluta de risco, número necessário para tratar ou causar dano e intervalos de confiança. A linha de nulidade foi definida como 0 para diferenças médias e como 1 para medidas relativas. A significância estatística foi interpretada quando o intervalo de confiança não tocava a nulidade e/ou $p < 0,05$.

4 Resultados e discussão

4.1 Hierarquia de evidências e composição da base analisada

O núcleo direto de evidência sobre retratrida inclui o estudo fase 1b de Urva (2022), o ensaio fase 2 em adultos com DM2 de Rosenstock (2023a) e o ensaio fase 2 em adultos com obesidade de Jastreboff (2023). Esses estudos apresentam maior aderência à pergunta porque testam a molécula de interesse. Sanyal (2024), Coskun (2025) e Kanu (2025) foram incorporados como sub estudos ou análises complementares para gordura hepática, composição corporal e comportamento alimentar, evitando duplicar os desfechos primários de peso e HbA1c.

Revisões sistemáticas e meta-análises recentes, como Abouelmagd (2025) e Tewari (2025), reforçam a direção do efeito da retratrida, mas não substituem os ensaios primários. Elas aumentam a capacidade de síntese, porém são limitadas pelo pequeno número de ECRs disponíveis, pelas fases iniciais de desenvolvimento e pela reutilização dos mesmos dados. Meta-análises em rede, como as de Yan, Yu e Blaise (2025), Sinha e Ghosal (2025) e Liu (2025), são úteis para posicionamento comparativo, mas dependem de pressupostos de comparabilidade entre estudos heterogêneos.

Essa organização evita duas distorções comuns. A primeira seria afirmar superioridade clínica definitiva da retratrida sobre tirzepatida ou semaglutida sem ensaios diretos cabeça-a-cabeça. A segunda seria somar revisões, sub estudos e ensaios primários como se todos fossem amostras independentes. A leitura mais coerente é reconhecer alta potência metabólica inicial, com certeza ainda limitada por fase de desenvolvimento, curto seguimento, amostras selecionadas e ausência de desfechos cardiovasculares e renais duros.

4.2 Eficácia sobre peso corporal, HbA1c e parâmetros metabólicos

Em DM2, o estudo de Rosenstock (2023a) representa a evidência direta mais relevante. A dose de 12 mg reduziu HbA1c em aproximadamente -2,01 ponto porcentual versus placebo, com intervalo de confiança sem tocar a nulidade. A mesma dose também produziu redução ponderal expressiva, com diferença de -13,91 kg versus placebo. Esses resultados indicam efeito clinicamente relevante sobre controle glicêmico e peso corporal em curto prazo, embora ainda derivados de ensaio fase 2.

Em adultos com obesidade sem DM2, Jastreboff (2023) demonstraram perda ponderal progressiva e dose-dependente, alcançando perda média de 24,2% em 48 semanas com a dose de 12 mg, contra 2,1% com placebo. A magnitude do efeito posiciona a retatrutida entre as terapias farmacológicas mais promissoras para perda ponderal, mas a interpretação deve considerar que o estudo é fase 2, com população selecionada e sem confirmação definitiva de segurança prolongada.

A resposta ponderal categórica também favoreceu a retatrutida. No agrupamento aproximado das doses 4, 8 e 12 mg do estudo de obesidade, a proporção de participantes que atingiu perda igual ou superior a 10% foi muito maior com retatrutida do que com placebo. A perda igual ou superior a 15% também foi substancialmente mais frequente, embora com intervalo amplo pela baixa frequência de resposta no grupo placebo. Esses achados são coerentes com as meta-análises focadas na molécula, que apontam benefício consistente em perda de peso, HbA1c e glicemia de jejum (Abouelmagd, 2025; Tewari, 2025).

Além de peso e HbA1c, a retatrutida mostrou efeitos sobre circunferência abdominal, glicemia de jejum, lipídios, pressão arterial sistólica, composição corporal e gordura hepática. A análise de composição corporal sugeriu redução substancial de massa gorda sem sinal evidente de perda desproporcional de massa magra, ponto relevante diante de perdas ponderais intensas (Coskun, 2025). No eixo hepático, Sanyal (2024) observaram redução expressiva de gordura hepática por MRI-PDF, especialmente nas doses mais altas, sugerindo potencial benefício em doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD). Ainda assim, esses achados permanecem como desfechos intermediários.

Tabela 2 - Estudos centrais sobre retatrutida: amostra, população, achados e interpretação

Estudo	População/Amostra	Desenho	Achado principal	Interpretação
Urva (2022)	Adultos com DM2: - Placebo (n=15). - Dulaglutida (n=5). - Retatrutida (n=52)	Fase 1b: - multicêntrico. - duplo-cego. - randomizado.	Redução média: - HbA1c. - Peso e cintura. - Lipídios.	Evidência de conceito: - Farmacocinética; - Farmacodinâmica.
Rosenstock (2023a)	Adultos com DM2: - Placebo (n=45). - Dulaglutida (n=46). - Retatrutida (n=190).	ECR fase 2: - Duplo-cego. - Placebo.	Retatrutida 12 mg: - HbA1c (-2,01 p.p). - Peso (-13,91 kg).	Eficácia para DM2 - Redução glicêmica. - Perda ponderal relevante.

Jastreboff (2023)	Adultos com obesidade - Sem DM2. - n total =338.	ECR fase 2: - Duplo-cego. - Placebo.	Perda ponderal: - Retratrida (-24,2%) - Placebo (-2,1%).	Perda ponderal relevante: -Necessidade de mais evidências -Depende dos resultados da fase 3
Sanyal (2024)	Subgrupo MASLD: - Placebo (n=19). - Retratrida (n=79).	Fase 2ª: - Duplo-cego. - Placebo.	Redução da esteatose - 8 mg(-81,4%); - 12 mg (-82,4%); - Placebo (+0,3%).	Resultados promissores: Limitação decorrente da falta de desfecho histológico definitivo.
Abouelmagd (2025)	Revisão de ECRs: -Adultos com obesidade -Com ou sem DM2; -n total = 878 -3 ECRs incluídos.	Revisão: - Sistemática. - Metaanálise.	Redução média: - Peso (-14,33%). - IMC (-5,38). - Cintura (-10,5cm). - HbA1c (-0,91%).	Síntese 2ª favorável: Reforça os achados primários.
Tewari (2025)	Revisão de ECRs: - retratrida / placebo. - 4 ECRs incluídos.	Revisão: - Sistemática. - Metaanálise.	Critério de eficácia: A eficácia depende da dose utilizada	Síntese 2ª suplementar: Reforça os achados primários

Fonte: elaborado pelo autor com base em *Urva (2022)*, *Rosenstock (2023a)*, *Jastreboff (2023)*, *Sanyal (2024)*, *Abouelmagd (2025)* e *Tewari (2025)*.

4.3 Segurança, tolerabilidade e interpretação clínica dos eventos adversos

A tolerabilidade gastrointestinal constitui o principal sinal de segurança observado até o momento. Náusea, diarreia, vômitos e constipação foram os eventos mais frequentes, em geral descritos como leves a moderados e mais comuns em doses altas ou durante escalonamento. Essa ocorrência é coerente com a farmacologia incretínica, sobretudo pelo retardo do esvaziamento gástrico e pela ação central sobre saciedade.

A análise exploratória evidenciou que os eventos gastrointestinais em estudos diretos com DM2 apresentaram RR global de 2,05 (IC95% 1,17 a 3,58; p=0,012), com aumento absoluto de risco de 19,3% e NNH aproximado de 5. Esse resultado sugere que, em curto prazo, o dano mais consistente é de tolerabilidade, e não necessariamente de eventos graves. Em contraste, eventos adversos totais globais em DM2 não apresentaram aumento estatisticamente significativo, indicando que a diferença se concentra mais em sintomas gastrointestinais do que em qualquer evento adverso agregado.

A hipoglicemia não emergiu como sinal predominante nos estudos de retratrida, o que é compatível com a secreção insulínica dependente de glicose associada aos eixos GLP-1 e GIP. No entanto, por analogia com terapias incretínicas aprovadas, a associação futura com insulina ou sulfonilureias poderá exigir cautela e ajuste individualizado. Até que existam dados de fase 3 e experiência pós-aprovação, não é adequado extrapolar segurança para populações excluídas dos estudos, como gestantes, idosos frágeis, pacientes com doença gastrointestinal grave, pancreatopatia, doença biliar ativa ou doença renal avançada.

Eventos raros permanecem uma lacuna central. Estudos de fase inicial e seguimento curto não têm poder suficiente para avaliar pancreatite, colecistite, hipersensibilidade grave, neoplasias, eventos cardiovasculares maiores, desfechos renais ou complicações pancreatobiliares de longo prazo. O aumento de frequência cardíaca observado em alguns grupos de dose elevada exige monitoramento, especialmente porque a molécula contém agonismo do receptor de glucagon. Ao mesmo tempo, reduções de peso, pressão arterial e gordura hepática sugerem perfil cardiometabólico potencialmente favorável, ainda não confirmado por desfechos duros.

Tabela 3 - Interpretação clínica dos principais dados de segurança e aplicabilidade

Dimensão	Achado	Leitura clínica	Interpretação
Eventos Gastrointestinais	RR global (DM2) = 2,05. IC95% = 1,17 a 3,58.	Tolerabilidade dose-dependente.	Principal limitação de curto prazo.
Eventos Adversos Totais	RR global (DM2) sem aumento estatisticamente significativo.	Dano agregado não demonstrado.	Evitar extrapolar para segurança definitiva.
Hipoglicemia	Monoterapia: baixa incidência. Cautela ao combinar secretagogo	Coerente com mecanismo glicose-dependente.	Cautela em futuras combinações.
Eventos Raros	Seguimento/amostras insuficientes.	Incerteza para pancreatite, doença biliar, MACE e rim.	Necessidade de fase 3 e Farmacovigilância.

Fonte: elaborado pelo autor.

4.4 Comparação contextual com semaglutida e tirzepatida

A comparação com semaglutida e tirzepatida é importante para situar a retatrutida no campo dos agonistas incretínicos, mas deve ser interpretada como contexto narrativo. A semaglutida consolidou a eficácia do agonismo GLP-1 em obesidade e DM2, enquanto a tirzepatida demonstrou que o agonismo duplo GIP/GLP-1 pode ampliar simultaneamente redução de HbA1c e perda de peso (Davies, 2021; Frías, 2021; Jastreboff, 2022; Garvey, 2023). Mais recentemente, a tirzepatida foi comparada à semaglutida 2,4 mg em adultos com obesidade, mas esse dado não responde diretamente à posição da retatrutida (Aronne, 2025).

Os programas SURPASS e SURMOUNT fornecem um referencial de maturidade clínica para tirzepatida. SURPASS-1 demonstrou superioridade glicêmica e ponderal frente a placebo; SURPASS-2 demonstrou maior redução de HbA1c e peso em comparação com semaglutida 1 mg; SURPASS-3 e SURPASS-4 sustentaram comparação favorável frente a insulinas em contextos específicos; e SURMOUNT-1 demonstrou perda ponderal robusta em

adultos com obesidade (Rosenstock, 2021; Frías, 2021; Ludvik, 2021; Del Prato, 2021; Jastreboffl., 2022).

Para a retatrutida, a principal diferença é que a evidência ainda se concentra em fases iniciais. O efeito ponderal observado é numericamente muito expressivo, mas não pode ser transformado em afirmação de superioridade direta sem estudos head-to-head. Meta-análises em rede posicionam a retatrutida de forma competitiva, mas estão sujeitas a heterogeneidade de populações, doses, duração, critérios de inclusão e desfechos. Assim, o artigo opta por linguagem de plausibilidade e promessa terapêutica, não de recomendação clínica definitiva.

4.5 Aplicabilidade brasileira, status regulatório e lacunas futuras

A aplicabilidade brasileira deve ser discutida em três dimensões: regulatória, econômica e assistencial. No plano regulatório, a retatrutida deve ser tratada como terapia investigacional, sem aprovação para uso clínico geral. A própria fabricante apresenta a molécula como disponível apenas em ensaios clínicos patrocinados, enquanto órgãos regulatórios alertam sobre riscos de produtos GLP-1 não aprovados ou comercializados irregularmente (Eli Lilly, 2026; United States Food and Drug Administration, 2026; Brasil, 2026a; op. cit., 2026b).

No plano econômico, ainda não há preço, custo-efetividade ou incorporação definida ao Sistema Único de Saúde. A experiência com fármacos incretínicos sugere barreiras importantes: custo elevado, cadeia de fornecimento, uso subcutâneo semanal, necessidade de titulação, acompanhamento de eventos adversos, educação do paciente e risco de desigualdade de acesso. Em um país com alta prevalência de excesso de peso e DM2, a potência terapêutica isolada não garante impacto populacional se o acesso for restrito.

No plano assistencial, uma futura incorporação exigiria seleção adequada de pacientes, monitoramento de sintomas gastrointestinais, avaliação de hidratação, ingestão proteica, composição corporal, massa magra, risco de colelitíase e interações com medicamentos antidiabéticos. Perdas ponderais intensas também exigem atenção para funcionalidade, fragilidade e manutenção a longo prazo. Em outras palavras, a retatrutida não deve ser compreendida como substituta de intervenção nutricional, atividade física, cuidado longitudinal e políticas públicas de prevenção.

As lacunas de pesquisa permanecem amplas. São necessários ensaios fase 3 com amostras maiores, seguimento prolongado, populações mais diversas, avaliação de qualidade de vida, persistência terapêutica, composição corporal, eventos cardiovasculares maiores,

desfechos renais, desfechos hepáticos histológicos e custo-efetividade. Também são necessárias comparações diretas com terapias aprovadas e estudos que avaliem a manutenção da perda ponderal após interrupção ou continuidade terapêutica. Somente com esses dados será possível definir sua posição terapêutica real.

4.6 Limitações metodológicas da evidência disponível

A principal limitação da literatura sobre retratutida é a distância entre magnitude de efeito e maturidade da evidência. Os resultados de perda ponderal e redução de HbA1c são expressivos, mas derivam de uma base ainda concentrada em fases iniciais, com amostras selecionadas e seguimento relativamente curto. Em estudos de obesidade e DM2, esse ponto é particularmente importante porque a decisão clínica não depende apenas do efeito médio em 24 ou 48 semanas; depende também de manutenção da resposta, persistência terapêutica, eventos raros, impacto cardiovascular e renal, custo, qualidade de vida e segurança em populações menos selecionadas.

Outra limitação é a heterogeneidade entre desenhos, populações e desfechos. Estudos em DM2 não podem ser automaticamente comparados a estudos em obesidade sem DM2, pois a presença de hiperglicemia, uso de medicamentos concomitantes, perfil metabólico basal e resposta ponderal diferem entre essas populações. Da mesma forma, dados de MASLD, composição corporal e apetite são relevantes, mas pertencem a subestudos ou análises exploratórias. Eles ampliam a compreensão do fenótipo metabólico, mas não devem ser somados como nova evidência primária para peso ou HbA1c.

As comparações indiretas também exigem cautela. A semaglutida e a tirzepatida possuem programas clínicos mais maduros, incluindo estudos de fase 3 e, em alguns casos, dados cardiovasculares ou renais mais avançados. A retratutida pode apresentar resultados numericamente superiores em determinados desfechos de curto prazo, mas a ausência de ensaios cabeça-a-cabeça impede concluir superioridade direta. Meta-análises em rede dependem do pressuposto de transitividade, isto é, de que os estudos comparados são suficientemente semelhantes para permitir inferência indireta. Quando há diferenças relevantes de população, dose, tempo de seguimento e desfechos, esse pressuposto fica enfraquecido.

O financiamento industrial e a seleção de participantes também precisam ser reconhecidos. Ensaio de desenvolvimento farmacológico usualmente seguem protocolos rigorosos, com monitoramento estreito e critérios de exclusão que aumentam segurança

interna, mas reduzem generalização. Na prática clínica, pacientes apresentam múltiplas comorbidades, fragilidade, polifarmácia, doença renal, sintomas gastrointestinais prévios, transtornos alimentares, barreiras econômicas e dificuldade de seguimento. Por isso, a eficácia observada em ensaios não equivale automaticamente à efetividade em vida real.

Por fim, a síntese não deve ser lida como revisão sistemática formal, pois não houve registro prévio de protocolo, dupla triagem independente, extração duplicada por revisores independentes ou metanálise formal com avaliação estatística completa de heterogeneidade. A escolha metodológica é adequada ao objetivo acadêmico de síntese crítica, mas impõe linguagem prudente: os achados sustentam a promessa terapêutica e justificam investigação avançada, não recomendação clínica definitiva.

4.7 Implicações clínicas e assistenciais para uma futura incorporação

Caso a retratada venha a ser aprovada, sua utilização clínica deverá ser acompanhada por critérios claros de indicação, titulação e monitoramento. O perfil ideal provavelmente envolverá pessoas com obesidade e/ou DM2 de alto risco cardiometabólico, especialmente quando perda ponderal relevante e controle glicêmico forem objetivos simultâneos. Ainda assim, a seleção não pode se basear apenas no IMC ou na HbA1c; deve considerar comorbidades, risco cardiovascular, função renal e hepática, história de doença biliar, sintomas gastrointestinais, medicamentos em uso, capacidade de acompanhamento e preferências do paciente.

A educação do paciente será componente indispensável. Sintomas gastrointestinais podem comprometer adesão, hidratação, ingestão proteica e qualidade de vida, sobretudo durante escalonamento de dose. Orientações sobre sinais de alerta, fracionamento alimentar, hidratação, reconhecimento de vômitos persistentes, dor abdominal intensa, hipoglicemia em combinações farmacológicas e necessidade de retorno precoce podem reduzir riscos e melhorar persistência terapêutica. A potência ponderal da molécula torna ainda mais importante acompanhar massa magra, funcionalidade, atividade física e qualidade nutricional.

No SUS, o desafio seria ainda maior. A incorporação de terapias de alto custo exige demonstração de benefício clínico relevante, segurança, custo-efetividade, impacto orçamentário e critérios de priorização. Uma política pública racional precisaria definir quais pacientes mais se beneficiaram, como garantir continuidade, como evitar judicialização desorganizada e como articular o fármaco a linhas de cuidado de obesidade, DM2, doença

cardiovascular, doença renal e doença hepática metabólica. Sem essa articulação, a inovação pode ampliar desigualdades em vez de reduzi-las.

A retratada também reforça uma mudança de paradigma: obesidade e DM2 devem ser tratados como doenças crônicas que exigem acompanhamento longitudinal, e não como problemas resolvidos por intervenção farmacológica isolada. Mesmo fármacos potentes não substituem alimentação adequada, atividade física, sono, saúde mental, redução de estigma, políticas de ambiente alimentar e cuidado multiprofissional. O valor potencial da retratada está em acrescentar uma ferramenta de alta eficácia a esse conjunto, desde que seu uso seja seguro, equitativo e sustentado por evidência robusta.

Dessa forma, a principal contribuição deste artigo é organizar o entusiasmo científico em uma leitura proporcional à evidência. A retratada merece atenção por sua potência metabólica e pelo racional farmacológico inovador, mas a decisão clínica futura dependerá de resultados que ainda precisam amadurecer. A mensagem central para estudantes, pesquisadores e clínicos é equilibrar inovação e prudência: reconhecer o potencial da molécula sem ultrapassar os limites metodológicos dos dados disponíveis.

4.8 Síntese interpretativa dos principais achados

A leitura integrada dos resultados permite organizar a retratada em três planos. No primeiro, há um plano de eficácia objetiva, sustentado por reduções importantes de peso corporal e HbA1c nos estudos diretos. Esse plano é o mais forte para justificar interesse científico, pois os efeitos são consistentes, dose-dependentes e clinicamente relevantes. No segundo, há um plano de plausibilidade fisiológica, no qual os efeitos sobre apetite, esvaziamento gástrico, composição corporal, gordura hepática e parâmetros metabólicos ajudam a explicar a magnitude da resposta. No terceiro, há um plano de incerteza, composto por segurança prolongada, eventos raros, efetividade em vida real, acesso e custo.

Essa separação evita conclusões simplificadas. Não seria adequado reduzir o artigo a uma narrativa de entusiasmo terapêutico, pois a retratada ainda não possui a mesma maturidade clínica dos comparadores já avaliados em programas fase 3 extensos e dados cardiovasculares ou renais mais avançados em comparadores (Heerspink, 2022; Nicholls, 2025). Também não seria correto desconsiderar seus resultados iniciais, pois a magnitude de perda ponderal e a melhora glicêmica são difíceis de ignorar. A posição mais equilibrada é reconhecer que os ensaios disponíveis apontam para uma molécula de alta potência, mas que sua utilidade clínica real ainda depende de comprovação adicional.

Para a prática médica futura, os achados sugerem que a retatrutida poderá ser particularmente relevante quando o objetivo terapêutico exigir intervenção simultânea em peso, glicemia, esteatose hepática e risco cardiometabólico. Entretanto, essa hipótese precisa ser testada em populações com maior diversidade clínica, incluindo diferentes faixas etárias, graus de obesidade, durações de DM2, perfis de risco cardiovascular, função renal, doença hepática metabólica e uso concomitante de antidiabéticos. A extrapolação para grupos não estudados deve ser evitada

5 Conclusão

A retatrutida representa uma das estratégias incretínicas emergentes mais promissoras para o manejo da obesidade e do DM2, com magnitude elevada de efeito sobre perda ponderal e controle glicêmico. As evidências diretas indicam redução expressiva de HbA1c e peso em adultos com DM2, além de perda ponderal dose-dependente muito relevante em adultos com obesidade sem DM2. Subestudos sugerem benefícios adicionais sobre gordura hepática, composição corporal e comportamento alimentar, compondo um perfil metabólico amplo.

A síntese crítica, porém, exige cautela. A evidência disponível ainda é limitada por predomínio de estudos fase 1b/2, amostras selecionadas, curto seguimento, financiamento industrial, reutilização de dados em revisões secundárias, ausência de comparações diretas com semaglutida e tirzepatida e falta de desfechos cardiovasculares, renais e hepáticos duros. O principal sinal de segurança observado até o momento é gastrointestinal, sobretudo náusea, vômitos, diarreia e constipação, com impacto potencial sobre adesão e persistência terapêutica.

Portanto, a conclusão mais rigorosa é que a retatrutida deve ser apresentada como terapia investigacional de alta potência metabólica, e não como tratamento já estabelecido ou prescritível de rotina. Sua futura posição clínica dependerá de ensaios fase 3, segurança prolongada, análise de eventos raros, custo-efetividade, comparação direta com terapias consolidadas e avaliação de aplicabilidade ao contexto brasileiro e ao SUS. A promessa terapêutica é elevada, mas a prudência metodológica deve orientar sua interpretação.

Referências

ABOUELMAGD, A. A. A. et al. Efficacy and safety of retatrutide, a novel GLP-1, GIP, and glucagon receptor agonist for obesity treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled

trials. **Proceedings (Baylor University Medical Center)**, v. 38, n. 3, p. 291-303, 2025. DOI: 10.1080/08998280.2025.2456441.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. **Diabetes Care**, v. 48, supl. 1, p. S167-S180, 2025. DOI: 10.2337/dc25-S008.

ARONNE, L. J. et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. **New England Journal of Medicine**, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2416394.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa e Polícia Federal combatem comércio ilegal de medicamentos para emagrecimento. Brasília, DF: ANVISA, 2026a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/>. Acesso em: 30 abr. 2026.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Canetas emagrecedoras: lotes irregulares são proibidos pela Anvisa. Brasília, DF: ANVISA, 2026b. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/>. Acesso em: 30 abr. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023.

CHAVDA, V. P. et al. Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review. **Molecules**, v. 27, n. 13, 4315, 2022. DOI: 10.3390/molecules27134315

COSKUN, T. et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: from discovery to clinical proof of concept. **Cell Metabolism**, v. 34, n. 9, p. 1234-1247.e9, 2022. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.07.013.

COSKUN, T. et al. Effects of retatrutide on body composition in people with type 2 diabetes: a substudy of a phase 2, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomised trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 13, n. 8, p. 674-684, 2025. DOI: 10.1016/S2213-8587(25)00092-0.

DAVIES, M. et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 397, n. 10278, p. 971-984, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.

DEL PRATO, S. et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomized, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 398, n. 10313, p. 1811-1824, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.

ELI LILLY AND COMPANY. What to know about retatrutide. Indianapolis: Eli Lilly and Company, 2026. Disponível em: <https://www.lilly.com/news/stories/what-to-know-about-retatrutide>. Acesso em: 30 abr. 2026.

FRÍAS, J. P. et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 6, p. 503-515, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107519.

GARVEY, W. T. et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 402, n. 10402, p. 613-626, 2023. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.

GOGINENI, P. et al. Oral glucagon-like peptide-1 receptor agonists and combinations of entero-pancreatic hormones as treatments for adults with type 2 diabetes: where are we now? **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 25, n. 7, p. 801-818, 2024. DOI: 10.1080/14656566.2024.2356254.

HEERSPINK, H. J. L. et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 10, n. 11, p. 774-785, 2022. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00243-1.

JASTREBOFF, A. M. et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 3, p. 205-216, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038.

JASTREBOFF, A. M. et al. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity: a phase 2 trial. **New England Journal of Medicine**, v. 389, n. 6, p. 514-526, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972.

KANU, C. et al. Appetite, eating attitudes, and eating behaviours during treatment with retatrutide in adults with type 2 diabetes: results of a phase 2 study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 27, n. 12, p. 6988-6998, 2025. DOI: 10.1111/dom.70097.

KATSI, V. et al. Retatrutide-A game changer in obesity pharmacotherapy. **Biomolecules**, v. 15, n. 6, artigo 796, 2025. DOI: 10.3390/biom15060796.

LIU, S. et al. Comparative efficacy of incretin drugs on glycemic control, body weight, and blood pressure in adults with overweight or obesity and with/without type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 16, artigo 1513641, 2025. DOI: 10.3389/fendo.2025.1513641.

LUDVIK, B. et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomized, open-label, parallel-group, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 398, n. 10300, p. 583-598, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4.

NICHOLLS, S. J. et al. Cardiovascular outcomes with tirzepatide versus dulaglutide in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 393, p. 2409-2420, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2505928.

O'FARRELL, L. et al. The novel GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist retatrutide delays gastric emptying. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 25, n. 9, p. 2784-2788, 2023. DOI: 10.1111/dom.15167.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021a. DOI: 10.1136/bmj.n71.

PAGE, M. J. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 160, 2021b. DOI: 10.1136/bmj.n160.

ROSENSTOCK, J. et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomized, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 398, n. 10295, p. 143-155, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.

ROSENSTOCK, J. et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. **The Lancet**, 2023a. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01053-X.

SANYAL, A. J. et al. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. **Nature Medicine**, v. 30, n. 7, p. 2037-2048, 2024. DOI: 10.1038/s41591-024-03018-2.

SINHA, B.; GHOSAL, S. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists, dual agonists, and retatrutide for weight loss in adults with overweight or obesity: a Bayesian network meta-analysis. **Obesity**, v. 33, n. 11, p. 2046-2054, 2025. DOI: 10.1002/oby.24360.

TEWARI, J. et al. Efficacy and safety of triple hormone receptor agonist retatrutide for the management of obesity: a systematic review and meta-analysis. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 18, n. 1-2, p. 51-66, 2025. DOI: 10.1080/17512433.2025.2450254.

UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA's concerns with unapproved GLP-1 drugs used for weight loss. Silver Spring: FDA, 2026. Disponível em: <https://www.fda.gov/>. Acesso em: 30 abr. 2026.

URVA, S. et al. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized, multiple-ascending dose trial. **The Lancet**, v. 400, n. 10366, p. 1869-1881, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02033-5.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. Geneva: World Health Organization, 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 30 abr. 2026.

YAN, K.; YU, H.; BLAISE, B. Beyond GLP-1: efficacy and safety of dual and triple incretin agonists in personalized type 2 diabetes care: a systematic review and network meta-analysis. **Acta Diabetologica**, v. 62, p. 1359-1370, 2025. DOI: 10.1007/s00592-025-02534-y.